

УДК: 616.43:615.03:616-084

Механізми формування хронічного автоімунного тиреоїдиту у хворих на дифузні хвороби сполучної тканини

Л.М. Пасієшвілі

*Харківський державний медичний університет, м. Харків***Ключові слова:** тиреоїдит, сполучна тканина, щитовидна залоза

Механізми розвитку та прогресування захворювань з дифузними ураженнями сполучної тканини (ДУСТ) тісно пов'язані з дисфункцією або поразкою сполучної тканини, ендотелію судин, а також дисбалансом ендокринної системи, яка відіграє важливу роль в компенсаторній адаптації організму до навколишнього середовища [4, 5, 11].

В останні роки відзначається значна розповсюдженість хвороб з дифузними ураженнями сполучної тканини, а також прогнозується послідує їх зростання серед населення розвинутих країн. Незважаючи на різне походження ревматичних хвороб, усім їм притаманний системний прогресуючий характер перебігу, висока часткова або стійка втрата працездатності, що вказує на велику со-

ціальну роль цієї патології [5, 11, 14]. Розвиток автоімунного процесу визначає патогенез та клінічну симптоматику захворювання. У формуванні цієї групи хвороб однією з основних «мішеней» патологічного процесу є стінка судин та міжклітинна сполучка, що й обумовлює полісимптомність й полісиндромність захворювань [4, 11, 14].

Розвиток імунних конфліктів спостерігається в різних органах, при цьому клінічна симптоматика може визначати картину захворювання або мати латентний перебіг й призводити до розвитку функціональної неповноцінності ураженого органа. Одним з органів - «мішеней» при розвитку ДУСТ може виступати щитовидна залоза (ЩЗ).

На протязі останніх трьох десятиріч визначають значний зріст

захворювань щитовидної залози й, особливо, аутоімунного тиреоїдиту, що пов'язують з загальним підвищенням пулу аутоімунної патології, чому сприяли: зміни радіаційного фону, безконтрольне використання лікарських засобів, зниження економічного рівня життя населення, значна розповсюдженість вірусної інфекції тощо [6, 8, 13, 14]. Включення до патологічного процесу у таких хворих щитовидної залози може сприяти посиленню імунотоксикозу та поглибленню метаболічної інтоксикації [2, 10, 15]. Виникаюча при цьому функціональна недостатність ЩЗ вносить додаткову «лепту» до порушення гормонального статусу й обумовлює необхідність проведення коригуючої терапії [9, 13].

Дані обставини привели до проведення дослідження, метою

якого було підвищення якості діагностики й ефективності лікування патології щитовидної залози у хворих на дифузні захворювання сполучної тканини: системний червоний вовчак (СЧВ), системну склеродермію (ССД) та ревматоїдний артрит (РА). Реалізація цієї мети була проведена шляхом вирішення задач, які полягали в вивченні характеру і частоти клінічних ознак ураження ЩЗ у хворих на дифузні захворювання сполучної тканини та оцінки загальної ефективності лікувальних заходів, що мають місце при даних хворобах.

Матеріал та методи дослідження

Для вирішення сформульованих задач була проведена експертна оцінка 27 історій хвороб пацієнтів, які раніше знаходилися на лікуванні з приводу СЧВ (9), РА (15) й ССД (3), а також 12 хворих (РА - 8, СКВ – 3 и ССД – 1), які перебували в стаціонарі на даний момент. Всі обстежені були жінками віком від 24 до 57 років; тривалість захворювання складала від 2 до 16 років. Верифікація основного діагнозу була проведена шляхом комплексної оцінки результатів клінічного, біохімічного, імунологічного та інструментальних методів дослідження. Для діагностики ураження щитовидної залози використовували стандартні клініко-лабораторні та інструментальні методи. Так, проводилося опитування й фізичне дослідження хворих, ЕКГ-дослідження. Ехоцильність паренхіми та об'єм ЩЗ визначали з урахуванням результатів, які були отримані при ультрасонографічному дослідженні з використанням лінійного електронного датчика; функціональний стан ЩЗ оцінювали по вмісту гормонів (T_3 , T_4 и ТТГ) в сироватці крові; наявність антитіл до ЩЗ визначали при проведенні реакції преципітації зі стандартними антигенами [17].

Виразність синдрому «метаболічної інтоксикації» оцінювали по

вмісту «середніх молекул» (СМ) [3, 12] та активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Інтенсивність процесів пероксидації вивчали шляхом визначення концентрації в крові хворих малонового діальдегіда (МДА) й дієнових кон'югатів (ДК) [1, 7]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) - методом преципітації в 2%, 3,5% й 6% розчинах поліетіленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон, з виділенням фракцій високо- (>19S), середньо- (11S-19S) й низкомолекулярних (<11S) комплексів [16].

За якістю норми імунологічних й біохімічних показників використовували дані, які були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб, що репрезентативні за віком та статтю основній групі.

Математична обробка даних проводилася на комп'ютері з використанням ПК Pentium-166 та стандартних пакетів прикладних програм, а також програми «Statistika 5,0».

Результати та їх обговорення

При первинному опитуванні хворих було звернуто увагу на скарги, а саме: дискомфорт в області шиї, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, серцебиття, роздратованість, набряки повік, постійний головний біль. Враховуючи той факт, що більшість перерахованих скарг може бути наслідком основного захворювання, проводилася диференціальна діагностика в цьому напрямку. Так, загальна слабкість та підвищена втомлюваність розцінювалися як прояви поразки ЩЗ тільки у випадках компенсації основного захворювання, яке було підтверджено результатами клінічних та біохімічних параметрів. Появу серцебиття ураховували як можливий синдром, який обумовлений захворюванням ЩЗ, тільки вразі відсутності

ознак міокардиту або ендокардиту, неефективності базисної терапії «колагенозів» (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди) та позитивному ефекті при прийманні бета-блокаторів і седативних препаратів. Наявність постійного головного болю та роздратованості розглядали як можливий клінічний симптом поразки ЩЗ – при відсутності виразної неврологічної симптоматики й нормальних цифрах артеріального тиску та у випадку їх сполучення при відсутності зв'язку з основним захворюванням. На основі проведеного диференційного діагнозу було виявлено, що приблизно в 1/5 випадків (23,1%) перебіг основного захворювання сполучався (супроводжувався) з розвитком аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). При цьому з найбільшою частотою АІТ було виявлено у хворих на СЧВ (4 особи - 33,3%); в той самий час при РА та ССД цей показник був в два рази нижчий (17,4% та 16,7% відповідно).

У більшості обстежених (7) збільшення ЩЗ досягало II ступеня; в 5 випадках спостерігалася ураження обох долей, у 2 – збільшення однієї долі. При УЗ-дослідженні паренхіма залози була щільної консистенції; ехоструктурні зміни проявлялися ущільненням капсули, зниженням ехогенності, неоднорідністю ехоструктури, наявністю ланок фіброзу. Проведене ультразвукове дослідження дало змогу у 7-и випадках діагностувати гіпертрофічну форму АІТ, у 2-х – атрофічну. При проведенні імунологічного дослідження у 8 хворих знайшли антитіла до ЩЗ. При вивченні вмісту гормонів ЩЗ у 5-ти хворих їх кількісні характеристики були притаманні еутіреїдному стану; в 2-х спостереженнях - помірному тиреотоксикозу й у 2-х – гіпотиреозу середнього ступеня тяжкості.

Проведене біохімічне обстеження показало, що у хворих на ДУСТ в поєднанні з АІТ мали місце зміни показника СМ в крові. Інди-

Вміст досліджуваних показників в сироватці крові хворих на ДУСТ

Показники	Групи обстежених			
	Здорові	СЧВ	ССД	РА
Загальні ЦІК, г/л	1,9±0,08	6,5±0,09*	5,8±0,6*	5,3±0,09*
Сума середньо- й низькомолекулярних ЦІК, % и г/л	54,2±1,6	77,3±2,3*	75,5±2,4*	74,3±2,1*
	1,05±0,03	3,5±0,05	3,3±0,08	3,2±0,06
СМ, г/л	0,57±0,03	3,3±0,09*	2,6±0,08*	2,45±0,07*
МДА, мкмоль/л	3,4±0,3	9,3±0,8*	8,8±0,7*	8,7±0,8*
ДК, мкмоль/л	9,2±0,7	31,3±2,6*	29,1±2,4*	29,2±2,5*

Примітка: * - при $P < 0,001$ при порівнянні зі здоровими особами.

відуальний аналіз отриманих результатів дозволив виявити, що ступінь підвищення рівня СМ була найбільш виразною у хворих на СЧВ. При цьому кратність підвищення концентрації СМ у хворих на СЧВ складала в середньому 5,8 рази в порівнянні з нормою ($P < 0,001$), тоді як у хворих на ССД - 4,6 та при РА - 4,3 рази, при нормі - $0,57 \pm 0,03$ г/л, $P < 0,001$ (табл.1). Одночасно відзначено, що при загостренні ДУСТ спостерігалась інтенсифікація процесів ПОЛ, що проявлялося надлишковим накопиченням в крові природних метаболітів. Підвищення активності пероксидації ліпідів підтверджувалося збільшенням в крові вмісту як проміжних показників ПОЛ (ДК), так і кінцевого метаболіту – МДА (табл.1).

Виразність синдрому імунотоксикозу оцінювали за вмістом ЦІК в сироватці крові та дисбалансу його фракцій. Найбільше підвищення концентрації ЦІК спостерігалось у хворих на СЧВ та при середнє тяжкому перебігу (друга стадія активності процесу)

ДУСТ. При дослідженні вмісту імунних комплексів різної молекулярності виявлено переважання середнє- й низькомолекулярних ЦІК, які є найбільш патогенними. Сума цих фракцій в період загострення захворювань складала понад 75% (при нормі – 54,2%; $P < 0,05$) - табл.1.

Також нами встановлена наявність кореляційної залежності між рівнем ЦІК й СМ та ЦІК й МДА у хворих з різними захворюваннями ДУСТ. Так, при СЧВ вона складала $r = +0,76$ та $r = +0,81$, при ССД - $r = +0,68$ та $r = +0,70$; у хворих на РА - $r = +0,61$ та $r = +0,68$ відповідно. Слід відзначити наявність зв'язку між рівнем імунокомплексних реакцій й синдромом «метаболічної інтоксикації» у хворих з ДУСТ. Таким чином, накопичення в крові імунних комплексів приводить до активації імунокомплексних реакцій, а їх відкладання в стінках мікроциркуляторного русла – до порушення процесів гемоперфузії. Виявлені зміни можна трактувати як патогенетичне поєднання порушень метаболізму й імунотоксикозу.

З урахуванням отриманих змін проводилась корекція лікувальних заходів. Так, при гіперфункції ЩЗ призначали мерказоліл, бета-блокатори й седативні препарати; при гіпотиреозі - α -тіроксин, дозу якого підбирали з урахуванням ваги хворого (1,6 мг/кг); при еутиреодному стані – 25-50мг α -тіроксина для зниження рівня ТТГ. Одночасно всім хворим призначали імунокорегуючі препарати: амізон (7 спостережень) або ербісол (2 хворих). Амізон використовували по 0,5 г препарата 3 рази на день впродовж тижня; ербісол – по 2 мл внутрішньо м'язово кожного дня, курс - 10 днів поспіль. Додаткове призначення до комплексної терапії імунокорегуючих препаратів й, зокрема, амізона або ербісола, в рівній мірі показано хворим з дифузними захворюваннями сполучної тканини та АІТ, тому що доведено не тільки їх позитивний вплив на імунні процеси та загальну реактивність організму, але й, згідно даних літератури та наших спостережень, вони також володіють протизапальною й антиокси-

дантною діями. Динамічне спостереження за клінічними проявами захворювання та оцінка результатів додаткових методів дослідження показали, що проведена терапія приводила до зменшення (2 хворих) або зникнення (7 пацієнтів) клінічних проявів АІТ, зменшенню розмірів ЩЗ і її щільності.

Значну розповсюдженість АІТ у хворих з дифузними ураженнями сполучної тканини, на нашу думку, можна пояснити слідуючими моментами. Розвиток цих захворювань відбувається в генетично детермінованому організмі з дефектом в імунній відповіді; всі хвороби даної групи є аутоімунні, що ініціює продукування антитіл до різних клітин організму; за якістю фактора, що розв'язує процес виникнення АІТ, можна розглядати вірусну або бактеріальну флору, яким відводиться аналогічна роль в формуванні СЧВ, ССД і РА. Важлива роль також віддається змінам радіаційного фону в Україні, внаслідок чого відзначається зріст імунних захворювань, а саме, захворювань з дифузним ураженням сполучної тканини та аутоімунного тиреоїдита; в меншому ступені ураження ЩЗ можна пояснити як результату природних особливостей окремих регіонів, де визначається нестача йоду в їжі або питній воді. Але останній механізм формування патології в ЩЗ в нашому регіоні не має місця.

Висновки

Перебіг захворювань з дифузними ураженнями сполучної

тканини доволі часто (в 1/5 випадків) супроводжується поразкою щитовидної залози, що може приводити до формування аутоімунного тиреоїдиту. АІТ може бути наслідком впливу як ендогенних, так й екзогенних факторів (формування імунотоксикозу). Визначення функціонального стану щитовидної залози при АІТ є обов'язковим та потребує посліду-ючої корекції виявлених порушень у хворих на дифузні захворювання сполучної тканини.

Література

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов с тиобарбитуровой кислотой // *Лаборат. дело.* - 1988. - №11. - С. 41-43.
2. Глазунова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М. и др. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* - 2004. - т. 5. - №3. - С. 29-31.
3. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // *Лаборат. диагностика.* - 1997. - №1. - С. 11-16.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней // *Российский медицинский журнал.* - 2000. - т. 8. - №9. - С. 34-39
5. Дядык А.И. Системная красная волчанка. Донецк, КП "Регион", 2003. - 464 с.
6. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення // *Укр. ревматологічний журнал.* - 2003. - №3. - С. 3-7.
7. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептои-

зопропанола для определения диеновых конъюгатов // *Лаборат. дело.* - 1987. - №3. - С. 335-337.

8. Лукавецкий А.В. Аутоиммунный тиреоидит (патогенез, патоморфоз, диагностика, консервативное и хирургическое лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук, Львов. - 2001. - 40 с.
9. Мельниченко Г., Фадеев В. Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения // *Врач.* - 2002. - №7. - С. 24-31.
10. Нагаева Е.В. Безлепкина О.Б., Гончаров Н.П. и др. Вторичный гипотиреоз: особенности клиники, диагностики и лечения // *Проблемы эндокринологии.* - 2002. - т. 48. - №6. - С. 26-30.
11. Насонова В.А., Буницук Н.В. Ревматические болезни. М.: Медицина, 1997. - 519 с.
12. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул» // *Лаборат. дело.* - 1991. - №10. - С. 13-18.
13. Петунина Н.А., Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // *Проблемы эндокринологии.* - 2002. - т. 48. - №6. - С. 16-20.
14. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г. Иванова Л.М. Диффузные болезни соединительной ткани. - М.: Медицина, 1995. - 544 с.
15. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // *Проблемы эндокринологии.* - 2001. - №4. - С. 38-40.
16. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // *Лаборат. дело.* - 1986. - №3. - С. 159-161.
17. Laurence M., Demers Ph.D., Carole A. Spenser Ph. Практические рекомендации по лабораторным исследованиям функции щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* - 2004. - т. 5. - №4. - С. 30-39.

Механизмы формирования хронического аутоиммунного тиреоидита у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани

Л.М. Пасиешвили

В работе представлены результаты изучения поражения щитовидной железы у больных с системной красной волчанкой, системной склеродермией и ревматоидным артритом. Показано, что более чем у 20% больных с данными заболеваниями формируется аутоиммунный тиреоидит. Обосновывается необходимость коррекции выявленных нарушений и оговариваются возможные патогенетические механизмы его возникновения.

Mechanisms of formation of chronic autoimmune thyroiditis at the patients with rheumatic diseases

L.M. Pasiyeshvili

In this article the results of study of a defeat thyroid gland at the patients with system lupus, system sclerodermia and rheumatoid arthritis are submitted. Is shown, that more than at 20 % of the patients with the given diseases is formed autoimmune thyroiditis. The necessity of correction of infringements is proved and probable pathogenesis mechanisms of its occurrence are considered.